



**دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر**

**دانشکده پزشکی**

**پایان نامه دوره ی دکترای حرفه ای پزشکی**

**بررسی وضعیت ویتامین D در زنان باردار فول ترم مراجعه کننده**

**به بیمارستان بنت الهدی بوشهر در بهار ۹۱**

**دانشجو: سارا امیرانی**

**استاد راهنما:**

**سرکارخانم دکتر گیسو حاتمی (استادیار گروه اطفال)**

**اساتید مشاور:**

**سرکارخانم دکتر نیلوفر معتمد (دانشیار گروه پزشکی اجتماعی)**

**سرکارخانم دکتر شهناز احمدی (استادیار گروه زنان و زایمان)**

**جناب آقای دکتر سجاد اقبالی (استادیار گروه پاتولوژی)**

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات  
بهداشتی و درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

**۱۳۹۱**

بررسی وضعیت ویتامین D در زنان باردار فول ترم  
مراجعه کننده به بیمارستان بنت الهدی بوشهر در

بهار ۹۱

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم نه تنها به مادری همیشه یار ، دلسوز و بردبار

به پاس **مادر** بودنش

و نه تنها به پدری مهربان ، رفیق و سرپناه

به پاس **پدر** بودنش

و نه تنها به برادرانی دوست داشتنی

به پاس حضور گرمشان

و نه تنها به همسری همراه و فداکار

به پاس همیشه با من بودنش

بلکه به تمام آنهایی که زره های پاک وجودم مدیون آموختن از

یکرنگی روحشان است.

با نهایت سپاس از استاد گرانقدرم سرکار خانم دکتر حاتمی

که در تمام مراحل این مطالعه صمیمانه وبا نهایت بردباری مرا یاری کردند .

باتشکر فراوان از استاد ارجمند م سرکار خانم دکتر

نیلوفر معتمد که از راهنمایی های بی دریغ ایشان در آنالیز آماری این پژوهش استفاده نمودم .

با تشکر از اساتید گرامی سرکار خانم دکتر احمدی و

جناب آقای دکتر اقبالی که بدون همراهی های ایشان این مطالعه به سرانجام نمی رسید .

## چکیده:

**هدف مطالعه :** تعیین وضعیت ویتامین D در زنان باردار فول ترم بوشهر

**مواد و روش ها:** به منظور بررسی وضعیت ویتامین D در زنان باردار فول ترم در بوشهر طی یک

مطالعه مقطعی، از بین زنان باردار فول ترم مراجعه کننده به مرکز زبنت الهدی بوشهر در بهار سال ۹۱، ۱۰۰ زن باردار انتخاب، رضایت آگاهانه ی شفاهی از آن ها گرفته شده و مورد مطالعه گرفتند.

**نتایج:** در این مطالعه که ۱۰۰ مادر ۱۵ ساله تا ۴۱ ساله مورد بررسی قرار گرفتند، ۷۶ مادر

(۷۶٪ مادران) کمبود ویتامین D (سطح سرمی ویتامین  $D \geq 20 \text{ ng/ml}$ ) داشتند، ۱۴ مادر (۱۴٪ مادران)

سطح سرمی ویتامین D،  $20 - 30 \text{ ng/ml}$  و ۱۰ مادر (۱۰٪ مادران) سطح سرمی ویتامین  $D \leq 20 \text{ ng/ml}$  داشتند.

**بحث و نتیجه گیری:** براساس این مطالعه شیوع بالایی از زنان باردار کمبود ویتامین D داشتند.

به نظر می رسد شیوع بالای کمبود ویتامین D در مادران بوشهری بیشتر ناشی از کمبود دریافت کلسیم و ویتامین D باشد. لذا بررسی لزوم درمان پیشگیرانه در مادران قبل و طی بارداری منطقی به نظر می رسد.

**واژه های کلیدی :** ویتامین D - بارداری - زنان باردار فول ترم .

## فهرست :

صفحه

فصل اول : مقدمه.....	۵
▪ ویتامین D و سیستم ایمنی.....	۷
▪ ویتامین D و دیابت.....	۹
▪ ویتامین D و استئوپروزیس.....	۱۰
▪ ویتامین D و بیماری های قلبی و عروقی.....	۱۰
▪ ویتامین D و مالتیپل اسکلروزیس.....	۱۱
▪ ویتامین D و شناخت.....	۱۲
▪ ویتامین D و مرگ و میر.....	۱۲
▪ ویتامین D و باردار.....	۱۳
▪ اهداف.....	۱۵
▪ سئوالات و فرضیات.....	۱۶
فصل دوم : مروری بر متون.....	۱۸
فصل سوم : مواد و روش تحقیق.....	۲۲
▪ روش نمونه گیری.....	۲۴
فصل چهارم : نتایج.....	۲۶
فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری.....	۴۲

▪ نتیجه گیری..... ۴۶

## فصل ششم : محدودیت ها و پیشنهادات..... ۴۷

▪ محدودیت ها..... ۴۸

▪ پیشنهادات..... ۴۹

ضمیمه..... ۵۰

▪ Abstract..... ۵۱

▪ پرسشنامه..... ۵۲

▪ منابع..... ۵۳

▪ مقاله..... ۶۰



# فصل اول

## مقدمه

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی می باشد که نقش مهمی در متابولیسم استخوان داشته و به نظری می رسد دارای ویژگیهای ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی نیز می باشد. (۱)

قسمت عمده ویتامین D در بدن حاصل ساخت آن در پوست است و کمترین میزان آن از منابع غذایی بدست می آید.

ویتامین D دو فرم عمده دارد؛ ویتامین D<sub>2</sub> توسط گیاهان و با قرار گرفتن در معرض اشعه فرابنفش B از پرو ویتامین D<sub>2</sub> (ارگوسترول) ساخته میشود. (۲ و ۳)

بدن ما قادر به متابولیزه کردن هر دو ویتامین D<sub>2</sub> و D<sub>3</sub> می باشد ولی تنها قادر به ساختن ویتامین D<sub>3</sub> می باشد. (۳ و ۲) ساخت ویتامین D<sub>3</sub> در پوست از پرو ویتامین D<sub>3</sub> یا ۷ هیدروکسی کولسترول بدن با اشعه فرابنفش B با طول موج 280-320 صورت میگیرد. (۴) تولید پوستی ویتامین D بوسیله ملانین و استفاده از کرم های ضد آفتاب با قابلیت حفاظت بالا از پوست در برابر نور خورشید که بطور مؤثری باعث کاهش نفوذ اشعه فرابنفش به پوست می شوند، کاهش میابد. (۵)

نیمه عمر ویتامین D مواد غذایی و ویتامین D با منشأ داخلی حدود 12 تا 24 ساعت است. ویتامین D با اتصال به VDBp (Vitamin D Binding Protein) در جریان خون حرکت کرده به کبد می رود و توسط کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (کلسی دیول) تبدیل می شود، کلسی دیول نیمه عمری حدود ۲-۳ هفته داشته و بنابراین جهت تعیین وضعیت ویتامین D بدن مناسبتر می باشد. کلسی دیول مجدداً وارد جریان خون شده توسط سلولهای اپیتلیال توبول پروگزیمال کلیه از VDBp و مگالین گرفته می شود، توسط ۱-آلفا هیدروکسیلاز به شکل فعال آن یعنی 1,25 دی هیدروکسی ویتامین D (25(OH)2VitD) تبدیل میشود.

تریاد کلاسیک نقش آندوکربن ویتامین D در بدن شامل موارد زیر می باشد:

۱- افزایش جذب کلسیم روده ای (بصورت یون  $Ca^{2+}$ ) بدن با فعالیت کالبدین (Calbindin).

۲- افزایش باز جذب کلسیم در کلیه ها.

۳- تنظیم سطح هورمون پاراتورمون با فیدبک منفی که در حفظ هموستاز کلسیم نقش مهمی دارد.

(۶)

## ویتامین D و سیستم ایمنی

تبدیل ویتامین D به فرم فعال که عمدتاً در کلیه صورت می گیرد، در همه ارگان ها غیر از کلیه نیز ثابت شده است. جفت نیز در دوران بارداری عنوان یک ارگان برجسته در فعال سازی خارج کلیوی ویتامین D نقش دارد. (7) مشخص شده است که عملکرد خارج کلیوی ویتامین D بیشتر در جهت عملکرد سیستم ایمنی است تا هموستاز متابولیسم کلسیم.

ویتامین D به دوشکل بر عملکرد سیستم ایمنی اثر می گذارد:

۱- تنظیم درجهت افزایش عملکرد سیستم ایمنی ذاتی

۲- تنظیم درجهت کاهش عملکرد سیستم ایمنی اکتسابی

مکانیسم اصلی عملکرد ویتامین D بوسیله پپتید ضد میکروبی بامنش داخلی تحت عنوان کاتلیسیدین (Cathelicidin) صورت می گیرد که این پپتید در پاسخ به تهاجم میکروبی و فعال شدن رستپورهای Toll-2 (TLR) در سطح مونوسیتها و ماکروفاژها تولید می شود. (8,9,10)

از طرف دیگر رسپتور ویتامین D فعال (VDR) بر سطح لنفوسیت‌های فعال T, B، انتهای یافت شده است. ویتامین D با اثرات خود بر سیستم ایمنی اکتسابی در کاهش تکثیر سلول‌های T و تنظیم فنوتیپ این سلول‌ها نقش دارد. (11)

1,25(OH)<sub>2</sub>VitD با اتصال به VDR در سطح سلول‌های T سه کار انجام می‌دهد: (۱) جلوگیری از تکثیر سلول‌های TH غیر متعهد (۲) تقویت تکثیر سلول‌های T تنظیم کننده ساپرس ایمنی یا Treg S، با تجمع قابل توجه سلول‌های T در نواحی التهابی.

بعلاوه در سلول‌های B نیز باعث مهار عملکرد آن‌ها از قبیل تکثیر و تولید ایمونوگلوبین‌ها و کاهش سرعت تمایز سلول‌های پیش ساز لنفوسیت B به سلول‌های بالغ B در محیط آزمایشگاه می‌شود. یافته‌های آزمایشگاهی مذکور در محیط آزمایشگاه کمک می‌کند که به رابطه بین ویتامین D و بیماری‌های اتوایمیون مانند لوپوس سیستمیک اریتماتوس، مالتیل اسکروز، روماتوئید آرتریت، هر دو نوع اول و دوم دیابت و سرطان‌های مشخص پی ببریم، لذا نقش ویتامین D در عملکرد ایمنی نیاز به کافی بودن این عنصر حیاتی را در دوران بارداری بیش تر مشخص می‌کند. (6)

از طرفی بر اساس اطلاعات بدست آمده از بیماری استئوپروز و راشی تیسس مشخص شده است که سلامت استخوانی با وجود غلظت سرمی ویتامین D کمتری در مقایسه با غلظت مورد نیاز جهت تامین سلامت عملکرد ایمنی فراهم می‌شود. به این ترتیب بیان می‌شود که افزایش قابل توجه ریسک ابتلا به راشی تیسس در شرایط افت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به مقادیر پایین تر از 10ng/ml (25nmol/l) رخ می‌دهد درحالی که بیان mRNA کاتالیزیدین بعنوان یک فاکتور تعیین کننده عملکرد ایمنی زمانی کاهش می‌یابد که سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از 20ng/ml (50nmol/l) برسد. (12)

## ویتامین D و دیابت

مطالعات اخیر در مدل های حیوانی و انسان ها نشاندهنده نقش احتمالی ویتامین D در حفظ هموستاز متالیسم گلوکز و ایجاد دیابت نوع I و II می باشد . مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهند که ویتامین D دوران ابتدایی زندگی در پیدایش دیابت موثر است.(14,13) شواهدی هم وجود دارد که دریافت افزایش یافته ویتامین D در شیرخواران ممکن است در کاهش پیدایش دیابت نوع I نقش داشته باشد.(15) در یکسری جمعیت هانیز پیدایش دیابت ملیتوس نوع I با پلی مورفیسم ژن رسپتور ویتامین D همراهی دارد.(16,17) از طرفی ویتامین D با تعدادی از فاکتورهای شناخته شده که در پیدایش دیابت نوع II نقش دارند همراهی دارد. این موارد شامل نقص در عملکرد سلولهای  $\beta$  پانکراس ، حساسیت به انسولین و التهاب سیستمیک می باشند .بعلاوه مکانیسم های متعددی از قبیل نقش ویتامین D در ترشح انسولین ، تأثیر مستقیم کلسیم و ویتامین D در عملکرد انسولین و نقش این هورمون در تنظیم سایتوکین ها، از این قبیل اند. (13,15,17)

## ویتامین D و استئوپروزیس

استئوپروزیس از شایع ترین بیماری های متابولیک استخوان در جهان می باشد. سطح پایین ویتامین D باعث کاهش جذب سلولی فعال کلسیم می شود. همچنین استفاده از مکمل های ویتامین D و کلسیم با سطح بالاتر دانستیه استخوانی و کاهش شیوع شکستگی لگن همراهی دارد. (18)

## ویتامین D و بیماری های قلبی عروقی

رستپوره‌های وینامین D در عضلات صاف و اندو تلیوم عروق و کاردیومیوسیت ها وجود دارد و ممکن است در بیماری های قلبی عروقی نقش داشته باشد. مطالعات مشاهده ای بیانگر وجود رابطه بین سطح پایین ویتامین D و فشار خون، کلسیفیکاسیون عروق کرونر و بیماری های کاردیواسکولار می باشد. با این وجود مکانیسم قطعی آن هنوز شناخته نشده است. (19)

## ویتامین D و مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس یک بیماری نورو ژنراتیو اتوایمیون و با واسطه لنفویست T با اتیولوژی نامشخص می باشد. اگرچه استعداد ژنتیکی می تواند در ایجاد آن موثر باشد، مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دهنده تأثیر عوامل محیطی در ایجاد آن می باشند، چرا که پیدایش این بیماری وابستگی قوی به افزایش عرض جغرافیایی در هر دو نیمکره شمالی و جنوبی دارد. (20) قرار گرفتن در معرض تابش نور خورشید در دوران ابتدایی کودکی با کاهش ریسک پیدایش MS ارتباط دارد. (21)

مطالعات جمعیتی درباره این بیماری در کانادا نشان داده اند که زمان تولد فاکتور خطری برای MS می باشد ، چرا که به طور مشخصی بیماران MS کمتری در ماه نوامبر متولد شده اند و میزان تولد در ماه می در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل مشخصاً بیش تر بوده است. (22) این گونه ارتباط با زمان تولد می رساند که فصل سال و قرار گرفتن در معرض نور خورشید احتمالاً در رشد جنین در داخل رحم موثر می باشد. (22,23)

از طرفی همانطور که پیش از این اشاره شد با توجه به نقش شناخته شده ویتامین D در رشد و تمایز سلول های سیستم ایمنی از قبیل ماکروفاژها ، B سل ها و T سل ها ، رابطه ی ویتامین D با بیماریهای اتوایمون از قبیل مالتیپل اسکلروزیس، لوپوس سیستمیک اریتماتوس، آرتریت روماتوئید، دیابت ملیتوس و بیماری های التهابی روده قابل فهم است.(۲۴)

علیرغم مطالعات اپیدمیولوژیک فراوانی که موید رابطه بین ویتامین D و MS در انسان می باشند.(25)اطلاعات بدست آمده از مطالعات دیگر نیز نشان دهنده همراهی سطوح پایین تر ویتامین D در مبتلایان به MS با بروز بیش تر ناتوانی در آنها می باشد.(26)

## ویتامین D و شناخت

مطالعات مشاهده ای نشان داده اند که در افراد مبتلا به آلزایمر دمانس سطح پایین تری از ویتامین D نسبت به افراد غیر مبتلا وجود دارد.